Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

POLYCYTHAEMIA VERA

Histopathologische Untersuchungen der Gehirngefässe
Zwei Beobachtungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
GISELA LIENHARD
von Biel-Bözingen

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1962

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

POLYCYTHAEMIA VERA

Histopathologische Untersuchungen der Gehirngefässe
Zwei Beobachtungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

GISELA LIENHARD

von Biel-Bözingen

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1962

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 6. Juli 1962

Einleitung

Der Verlauf der Polycythaemia vera kann durch vaskuläre Komplikationen entscheidend beeinflusst werden. Zirkulationsstörungen können das erste klinische Symptom der Krankheit darstellen, und sie stehen an erster Stelle der Komplikationen und der Todesursachen *(Brown* und *Giffin)*. Nach *Lawrence* starben vor Einführung der Radio-Phosphor-Therapie 50 % der Polyzythaemie-Patienten an Thrombosen oder Haemorrhagien, *Birge* kommt auf 56 %, *Erbslöh* auf 40 %.

Thrombosen sind häufiger als Blutungen. Sie lokalisieren sich vorwiegend im Zentralnervensystem und in den Gliedmassen. Seltener werden Milz- und Myocardinfarkt beobachtet, vereinzelt Mesenterialthrombosen (*Roch* und *Epstein, Oppenheimer, Heilmeyer, Erbslöh, Miller, Wirth, Jacobi, Gruber)*. Blutungen ereignen sich vor allem aus den Schleimhäuten; daneben häufig subarachnoidal, subdural oder zerebral *(Lucas, Bredemann, Walsh, Singer, Sloan)*.

Viele Autoren halten die Thrombosierungen für einen reinen Gerinnungsvorgang, verursacht durch die verlangsamte Strömung des hyperviskösen Blutes, welches meistens auch hohe Thrombozytenzahlen aufweist *(Bumke* und *Foerster, Schoen, Ledoux)*. Diesem Vorgang kommt für die Gerinnselbildung in den Venen eine wesentliche Bedeutung zu; für die Thrombosierungen in den Arterien müssen Gefässwandfaktoren mit berücksichtigt werden *(Apitz, Büchner, Christian, Brown* und *Giffin, Erbslöh)*.

Schwerer deutbar als die Thrombosebereitschaft ist die haemorrhagische Diathese bei Polycythaemia vera. Es wird etwa eine Minderwertigkeit der Thrombozyten postuliert *(Erbslöh, Bredemann)*. Vereinzelt wird auf eine Verminderung des Plasmafibrinogens oder auf eine gesteigerte Fibrinolyse hingewiesen. Daneben aber werden Gefässläsionen insbesondere im Kapillarbereich angenommen *(Goll, Whitelaw, Olesen* und *Poulsen, Bjørkman, Heilmeyer, Begemann)*.

Es soll in der vorliegenden Arbeit auf die histopathologischen Gefässveränderungen bei Polycythaemia vera eingegangen werden.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0053

Eigene Beobachtungen

Beobachtung 1: H. B., 47j.

Der 47jährige Mann erkrankte vor 14 Jahren an einer Pleuritis exsudativa. Nach einer kurzen Kur in der Basler Tuberkulose-Heilstätte Davos fühlte er sich wieder gesund und war voll arbeitsfähig. 9 Jahre später erfolgte der Durchbruch eines tuberkulösen Empyema necessitatis der rechten Pleurahöhle. Der damals 42jährige Mann wurde in die Chirurgische Universitätsklinik Basel (Prof. Dr. R. Nissen) aufgenommen, wo eine Dekortikation und Plombierung, später wegen eines Restempyems eine Pleuropneumonektomie mit Brustwandresektion durchgeführt wurde. Das Ergebnis war befriedigend, und der Mann konnte nach diesem monatelangen Spitalaufenthalt nach Hause entlassen werden.

Die klinischen Untersuchungen ergaben zu jener Zeit 113 % Hämoglobin, 5,1 Mill. Erythrozyten, einen Blutdruck von 120/80 mm Hg, eine Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit von 3/7.

5 Jahre später wurde der Mann wegen peripherer Durchblutungsstörungen in einem schlechten Allgemeinzustand in die Medizinische Universitätsklinik Basel (Prof. Dr. H. Staub) eingewiesen. Bei der Eintrittsuntersuchung fiel eine Lebervergrösserung bis eine Querhand unter den Rippenbogen auf. Beide Unterarme und Hände waren geschwollen. Die peripheren Beinarterienpulse fehlten. Die zweite rechte Zehe war gangränös. Das Oszillogramm gab einen Verschluss beider Aa. femorales an. Das Angiogramm der A. femoralis superficialis dextra zeigte etwa handbreit unterhalb des rechten Leistenbandes eine Einengung, 24 bis 14 cm oberhalb des Kniegelenkspaltes einen Totalverschluss, distal davon multiple Wandunregelmässigkeiten. Im Augenhintergrund liessen sich Kaliberschwankungen der Arterien, sehr breite dunkel gefärbte Venen und teilweise stark geschlängelte Venolen erkennen. Der 47jährige Patient war psychisch verlangsamt.

Die Blutuntersuchungen ergaben jetzt 141 % Hämoglobin, 8,5 Mill. Erythrozyten, 13 000 Leukozyten bei 2,5 % Basophilen (320 pro cmm). Die Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit war in der 1. Stunde Null. Es bestand eine Hypertonie von 190/90 mm Hg. Nach eingehenden Blut-

und Knochenmarkanalysen wurde eine Polycythaemia vera diagnostiziert. Eine kompensatorische Polyglobulie konnte ausgeschlossen werden.

Während des Klinikaufenthaltes erlitt der Patient trotz Behandlung mit Daraprim (Pyrimethamin) eine Parese der linken Stirn- und Gesichtsmuskulatur, des linken Armes und eine Dysphasie. Die anfänglich nur angedeutete Symptomatologie dieser zerebralen Insulte nahm langsam zu. Auch das linke Bein wurde paretisch. Es stellten sich Kopfschmerzen und eine Conjunctivitis simplex ein. Unter der durchgeführten Antikoagulantien-Therapie kam es zu Hautblutungen. Bei progredienter Verschlechterung starb der Mann zwei Monate nach Spitaleintritt.

Die klinische Diagnose lautete:

Polycythaemia vera. Hemiplegie links. Periphere Durchblutungsstörungen beider Extremitäten mit Gangrän der zweiten Zehe rechts. Tiefe Thrombose des linken Beines. Haemorrhagische Diathese (Antikoagulantien). Praeterminale Uraemie. Rechtsseitige Pleuropneumonektomie mit Thorakoplastik wegen Tbc.

Die 9 Stunden nach dem Tode ausgeführte Autopsie ergab (SN 1196/60, Protokoll auszugsweise):

Eher kleiner Mann in deutlich reduziertem Ernährungszustand. Der linke Arm ist vor allem proximal geschwollen. Die Haut der Unterschenkel ist grauweiss. An der zweiten rechten Zehe findet sich plantar ein gut stecknadelkopfgrosser Hautdefekt. Von der Skapula rechts verläuft über die Thoraxseite nach vorne eine 20 cm lange Operationsnarbe. Die ganze rechte obere seitliche Thoraxwand ist stark eingezogen. Die Leber überragt den Rippenbogen medioclavicular fast um Handbreite. Die Milz berührt den Rippenbogen. Die rechte Lunge fehlt. Die linke Lunge überragt die Medianlinie. Sie ist gross und schwer, in den Randteilen vermehrt lufthaltig, im übrigen stark saft- und bluthaltig. Ihr Pleuraüberzug ist spiegelglatt, die linke Pleurahöhle ist leer. Die Pulmonalgefässe sind etwas weit. Sie enthalten flüssiges Blut. Das Herz ist grösser als die rechte Leichenfaust. Die linke Kammerwand misst 22 mm, die rechte 5 mm. Die rechte Kranzarterie ist eng, zartwandig, die linke mit-

telweit. Am Abgang des Ramus interventricularis sin. finden sich einzelne flache gelbe Intimaflecken. Die Aorta zeigt im Abdominalbereich einzelne gelbe Intimaflecken, lumbal über eine grössere Strecke Baumrindenzeichnung. An der Teilungsstelle in die A. profunda wird die A. femoralis dextra auf einer 20 mm langen Strecke durch ein gut haftendes düsterrotes Blutgerinnsel verschlossen. Dieses setzt sich in ein gleich beschaffenes nicht haftendes Gebilde fort. In der V. femoralis sin. findet sich ein flaches wandständiges graurotes Blutgerinnsel. Die Rücken- und Oberschenkelmuskulatur ist von Blutungen durchsetzt. Wirbelmark, Sternalmark und Femurmark sind braunrot.

Gehirn: Die Leptomeninx ist zart und spiegelnd bis auf einen kleinhandtellergrossen Bezirk über dem rechten Parietalhirn. Hier sind Leptomeninx und Cortex braungrau verfärbt. Der Cortex ist auf Schnitt mittelbreit. Im Marklager des rechten Parietalhirns finden sich mehrere bis linsengrosse unscharf begrenzte zum Teil cystisch umgewandelte blassgraugelbe Erweichungsherde, daneben in einem gut fünffrankenstückgrossen subcortical gelegenen Markbezirk eine braune Blutung.

Mikroskopische Untersuchung:

Niere: Die Gefässe zeigen vielfach hyaline Umwandlung. Die Veränderung betrifft vor allem die feineren Äste.

Arteria femoralis dextra: In den äusseren Wandschichten finden sich leichtere entzündliche Reaktionen bei Thrombosierungen und umschriebener Wandhomogenisierung.

Arteria femoralis profunda dextra: Diese Arterie ist durch einen Thrombus verschlossen. Die Adventitia zeigt eine Entzündung, die auch auf die umliegenden Gefässe übergeht. Bei der Elasticadarstellung sind die Homogenisierungsprozesse deutlich. In der Media lassen sich allgemein degenerative Prozesse nachweisen.

Mikroskopische Untersuchung des Gehirns (Abb. 1 und 2):

Es sind multiple frischere und ältere vollständige und vor allem unvollständige Enzephalomalazien vorhanden, welche teilweise sektorförmig vom Marklager auf den Cortex übergreifen. An mehreren Stellen weisen Fettkörnchenzellen auf einen Gewebeabbau hin. — Die Gefässe

sind zum Teil schwer verändert. Sie sind grösstenteils weit und prall mit Blut gefüllt. Ihre Wandung ist vielfach plasmatisch durchtränkt, aufgelockert, die Schichten sind zum Teil leicht disseziert. Andere Gefässe zeigen Homogenisierung und Hyalinisierung. — Perivaskulär sind vielfach Lichtungen ausgespart, ganz besonders im Markbereich. Häufig ist die Gefässumgebung plasmatisch durchtränkt, und als Ausdruck einer gestörten Permeabilität finden sich neben kleineren Erweichungen auch Anhäufungen von Fettkörnchenzellen. Es kommen deutliche perivaskuläre Gliawallbildungen vor. Um einzelne Gefässe herum können feine Blutungen nachgewiesen werden. Selten finden sich eigentliche Gefässthrombosierungen. — Besonders ausgeprägt sind die Gefässerkrankungen und die perivaskulären Prozesse im Markbereich. Die Schädigungen sind zum Teil als nicht mehr frisch zu bezeichnen.

Die abschliessende pathologisch-anatomische Diagnose lautet:

Polycythaemia vera. Hyperplasie des Knochenmarkes. Hyperplasie von Milz und Leber. Thrombose der A. femoralis profunda dextra. Durchblutungsstörung der rechten unteren Extremität mit Nekrose der zweiten rechten Zehe. Thrombose der V. femoralis sin. Oedem der linken oberen Extremität. Starke oedematöse Durchsetzung der feineren Gehirngefässe mit vereinzelten Thrombosen. Nicht mehr ganz frische ausgedehnte Erweichung des rechtsseitigen Parietal- und Temporalhirnes. Kleinere teilweise zystische Erweichungsherde im rechtsseitigen Parietal- und Frontalmark. Hypertrophie der linken Kammerwand. Schwere haemorrhagische Diathese: Blutungen der Haut des Gesässes und des Rückens, übergreifend auf die Oberschenkel und das Scrotum. Blutungen im Beckenbindegewebe.

Beobachtung 2: B. M., 73j.

Seit Monaten bestand eine rötlich-violette Verfärbung der Akren und des Gesichtes. Anlässlich eines kurzen Aufenthaltes im Diakonissenspital Riehen (Dr. C. F. Geigy) zur Entfernung eines infizierten Clavus wurde eine Erythrozytenzahl von 4,8 Mill. festgestellt, ein Hämoglobinwert von 101 %, 7700 Leukozyten, eine Senkungsreaktion von 1/2, ein Blutdruck von 210/100 mm Hg.

2 Jahre später erlitt die Frau einen apoplektischen Insult und wurde in die Medizinische Universitätsklinik Basel (Prof. Dr. H. Staub) eingewiesen. Bei der Eintrittsuntersuchung fiel die rötliche Farbe der Haut mit Zyanose von Gesicht und Akren auf. Zyanotisch war auch die Zungen- und Mundschleimhaut. Die Konjunktiven waren vermehrt injiziert. Es wurde eine Conjunctivitis simplex und eine leichte Retinopathia arteriosclerotica festgestellt. Die arteriellen Pulse liessen sich von der A. poplitea an distalwärts nicht mehr palpieren. Es wurde eine Ptose der Augenlider und eine Blicklähmung nach oben gefunden. Die Pupillen zeigten sich weit, entrundet, starr. Der rechte Mundwinkel hing etwas nach unten. Die Zunge wich nach links ab. Es bestand eine Aphasie, eine schlaffe Paralyse des rechten Armes, eine Parese des rechten Beines und eine Urininkontinenz. Die Herzaktion war tachyarrhythmisch mit Pulsdefizit.

Bei progredienter Verschlechterung des Allgemeinzustandes starb die Frau am 18. Krankheitstag.

Die klinische Diagnose lautete:

Polyglobulie. Apoplektischer Insult links. Femoralisverschluss beidseits. Hypertonie.

Die 5½ Stunden nach dem Tode durchgeführte Autopsie ergab (SN 664/62, Protokoll auszugsweise):

Magere alte Frau. Die Haut ist bläulich. Der rechte Arm ist vor allem distal geschwollen. Milz und Leber sind gross. Das Herz ist grösser als die rechte Leichenfaust. Die Coronargefässe sind weit, ihre Wandung sehr hart. Alle Organe sind sehr blutreich. Die Magenschleimhaut ist rot-violett. Sternalmark, Wirbel- und Femurmark sind düsterrot.

Gehirn: Die Leptomeninx ist zart, ihre Gefässe blutgefüllt. Die Basisarterien sind weit, etwas hart. Im rechten Parietalmark findet sich eine gut kirschgrosse von Blut umgebene rundliche Masse. Die Stammganglien zeigen zahlreiche kleine Einschmelzungen. In der Brücke befindet sich cranial im mittleren Bereich eine stecknadelkopfgrosse schwarz verfärbte Stelle.

Mikroskopische Untersuchung des Gehirns (Abb. 3 und 4):

Im Marklager sind viele Gefässe sehr weit und stark blutüberfüllt. Um die Gefässe herum finden sich häufig Erweichungen, insbesondere unvollständige Enzephalomalazien. Es lassen sich perivaskulär Abbaureaktionen und gliöse Proliferationen nachweisen. Es kommen Speicherzellen vor mit Aufnahme von Detritusmassen. In der Umgebung einiger Gefässe liegen feine Blutungen. Stellenweise kommen Gefässhyalinosen vor. Vielfach sind die Gefässwandungen verdickt, zum Teil sind die einzelnen Wandschichten aufgesplittert. Die feineren Gefässe zeigen derartige Reaktionen in besonders starkem Ausmass. Sie sind durchwegs von grösseren und kleineren Lichtungsherden mit gliösen Proliferationen umgeben.

Auch im Cortex finden sich umschriebene feinere Zirkulationsstörungen. Hier zeigen viele Gefässe eine starke Aufsplitterung der einzelnen Wandschichten. Ihre Umgebung ist plasmatisch durchtränkt und lässt Gliaproliferationen erkennen.

An einer Stelle befindet sich ein gut umschriebener kavernöser Gefässtumor mit starken regressiven Umwandlungen.

Die abschliessende pathologisch-anatomische Diagnose lautet:

Polycythaemia vera. Rote Hyperplasie des Knochenmarks. Hyperplasie der Milz. Hyperplasie und starke Zyanose der Leber. Starke passive Hyperämie beider Lungen. Starke passive Hyperämie und einzelne arteriosklerotische Narben der Nieren. Zyanose der Magenschleimhaut. Kleine Erweichungsherde im rechten Globus pallidus. Altes teilweise zystisches Haemangiom im rechten Parietalmark mit Verkalkungen. Umschriebene frische Blutungen in diesem Hämangiom. Linksseitige hypertonische Herzhypertrophie. Nicht stenosierende Coronarsklerose. Frische Thrombose der rechten Vena axillaris.

Abbildung 1

(S. N. 1196/60): Gehirngefäss mit starker Gliawallbildung bei Gefässerkrankung.

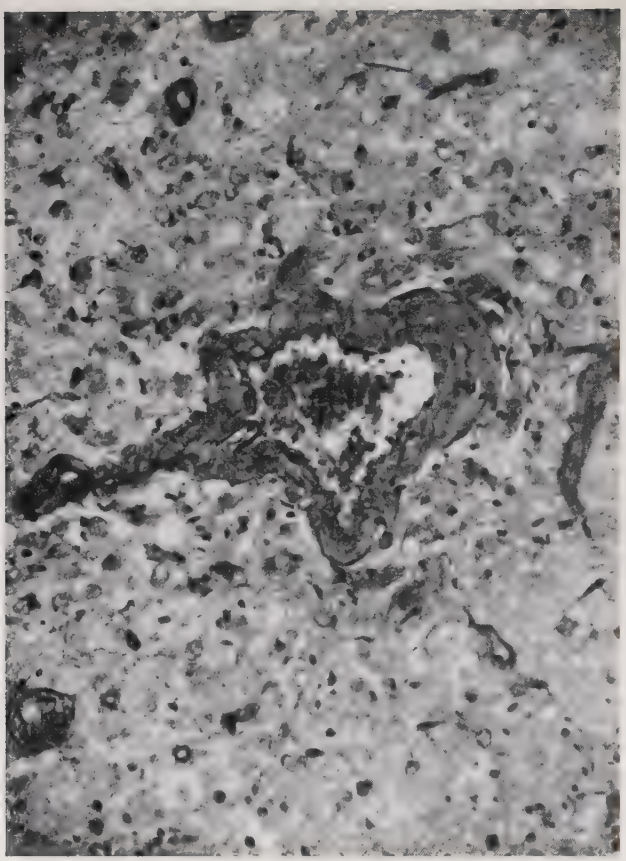

Abbildung 2

(S. N. 1196/60): Gefässveränderung mit Wandhomogenisierung. In der Umgebung Zeichen plasmatischer Durchtränkung.

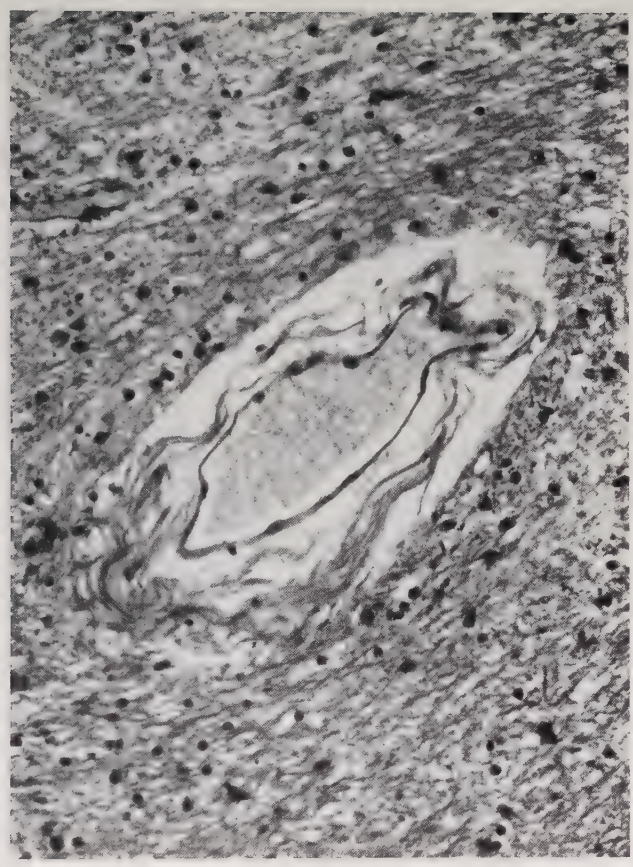

Abbildung 3

(S. N. 664/62): Kleines Markgefäss mit eigenartiger Aufsplitterung der Wandschichten (Vene). Geringe plasmatische Durchtränkung der Umgebung.

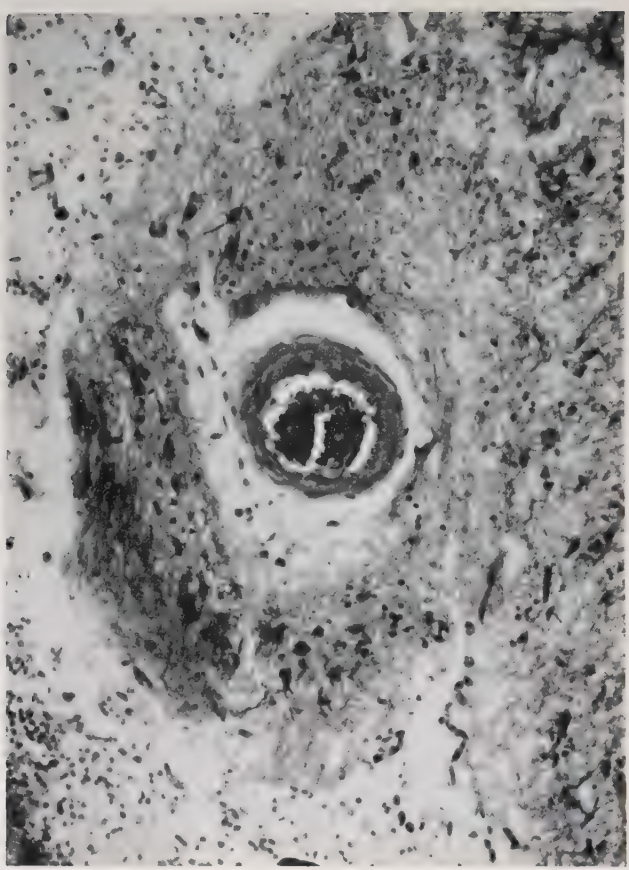

Abbildung 4

(S. N. 664/62): Gefässveränderungen mit gliöser Proliferation
in der Umgebung.
z. T. an eine weitgehende Erweichung angrenzend.

Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Gehirngefässe lassen sich Veränderungen erkennen, welche zum Teil als hyalinotische Gefässerkrankung zu bezeichnen sind. Diese Reaktionen gehen wohl auf die Hypertonie zurück.

Es sind ausserdem jedoch Reaktionen vorhanden, welche als ungewöhnlich hervorzuheben sind, und die sich auszeichnen durch eine wesentliche Gefässschlängelung und durch umschriebene Gefässausweitungen. Ein weiterer ungewöhnlicher Befund sind die zirkumskripten Gefässwandaufsplitterungen. Es kommt zu einer mehr oder weniger intensiven Dissezierung sämtlicher Gefässwandschichten mit vermehrter plasmatischer Durchtränkung.

Als Folge dieser Gefässerkrankung sind Zirkulationsstörungen im Gehirn vorhanden mit umschriebenen feinen, vorwiegend unvollständigen Enzephalomalazien.

Während die Hyalinosen als Folge der Hypertonie anzusprechen sind, scheinen die übrigen Gefässprozesse blutdruckunabhängig und sind wohl eine direkte Folge der Polycythaemia vera.

Diskussion

1903 wies *Osler* auf die Häufigkeit vaskulärer Komplikationen bei Polycythaemia vera hin (zit. *Norman* und *Allen*). 1937 fanden *Norman* und *Allen* in 33 von 98 Fällen der Mayo-Clinic Komplikationen infolge Gefässerkrankungen.

Am besten bekannt ist die Dilatation und Schlängelung der prall gefüllten Kapillaren, Arteriolen und Venolen mit Wandverdünnung und Elastizitätsverlust, wie sie in den Konjunktiven und im Augenhintergrund sichtbar werden und sich auch kapillaroskopisch, z. B. am Nagelfalz demonstrieren lassen *(Lawrence, Brown* und *Giffin, Behr, Uhthoff, Walsh, De Secondi, Kearns)*. Der Ophthalmologe kann manchmal die Krankheit diagnostizieren bevor klinische Symptome auftreten *(Ascher)*.

Häufig kommen Thrombophebitiden besonders der unteren Extremitäten vor *(Allen, Barker, Hines, Norman, Gaisböck)*.

Schäden der Arterienwände machen sich bemerkbar durch Symptome arterieller Insuffizienz oder Okklusion. Es kann sich eine Claudi-

catio intermittens oder eine Gangrän entwickeln *(Patrassi* und *Jona, Brown* und *Giffin).* Es lassen sich palpatorisch eine verminderte Pulsation, röntgenologisch eine abnorme Kalzufikation, plethysmographisch arterielle Verschlüsse feststellen *(Nizet* und *Cuypers). Alajouanine, Boudin, André* und *Goudal* beobachteten einen unregelmässig erhöhten Tonus und einen perlschnurartigen Aspekt der Aa. radiales, brachiales, temporales. *Lafon, Temple* und *Minvielle* entdeckten in einem Fall mit Hemiparese im Angiogramm ausser dem Ausbleiben der Füllung der einen A. cerebri ant. einen korkzieherartigen Verlauf beider Aa. carotides intt. 3 cm oberhalb der Bifurkation auf einer Länge von 2 cm. *Millikan, Siekert* und *Whisnant* berichten über 10 Polyzythaemie-Fälle mit intermittierender Insuffizienz der Aa. carotides oder vertebrales, welche sich bei der Obduktion als stark arteriosklerotisch erwiesen.

Osler stellte 1908 eine Sklerose der oberflächlichen Arterien bei Polycythaemia vera fest. Nach *Heilmeyer* und *Begemann* werden arteriosklerotische Gefässwanderkrankungen bei dieser Krankheit recht häufig gefunden. Auch *Allen, Barker, Hines* teilen mit, dass sowohl schwere wie leichte Fälle von Polycythaemia vera mit Arteriosclerosis obliterans vergesellschaftet sein können. *Oppenheimer* beobachtet, dass die Zirkulationsstörungen oft eindeutig auf eine über Jahre sich hinziehende Arteriosklerose zurückzuführen sind. *Bredemann* ist der Ansicht, dass eine schon bestehende Arteriosklerose durch Polycythaemia vera ungünstig beeinflusst werde. *Norman* und *Allen* fassen zusammen, dass die Möglichkeit der Entstehung prognostisch fast immer ungünstiger Gefässkrankheiten eine nachhaltige Therapie jeder Polyzythaemie indiziere. Sie stellen überdies fest, dass in Fällen symptomatischer Polyzythaemie bei Gefässkrankheiten diese sich bessern im Verlauf einer Polyzythaemie-Therapie.

Brown und *Giffin* haben in 27 von 100 Fällen Extremitätenbeschwerden gefunden und haben sie nach der Art der Gefässerkrankung gruppiert. Bei sieben lag eine schwere Arteriosklerose vor. In 13 weiteren Fällen schlossen die Autoren aus den Acroparästhesie- und Erythromelalgie-Symptomen auf arteriosklerotische Veränderungen der Hautgefässe. Eine kleine Gruppe klagte über vorwiegend vasomotorische Störungen. Bei einem 52jährigen Patienten mit Gangrän einer Zehe wurde pathologisch-anatomisch die Diagnose einer Thrombangitis obliterans gestellt.

Horton und *Brown* haben die Vergesellschaftung von Thrombangitis obliterans mit Polycythaemia vera in einem Fall exakt beobachtet. Auch

Patrassi und *Jona* weisen auf Grund eigener Untersuchungen auf Gefässwandläsionen vom Typus der Arteriitis obliterans hin. Desgleichen deuten *Ramond, Bareillier* und *Pognan* die Claudicatio intermittens in einem sorgfältig beschriebenen Fall als Folge einer entzündlichen Arterienerkrankung, welcher sie ursächlich die veränderte Blutbeschaffenheit zugrunde legen, und *Kunz* berichtet, dass die Statistiken mehrerer Kliniken in über 40 % der Fälle schwere Arteriitiden aufzeigen. Auch *Heilmeyer* und *Begemann* erwähnen, dass das periphere Gefässsystem bei Polycythaemia vera häufig im Sinn einer Arteriitis oder Thrombarteriitis erkranke. *Norman* und *Allen* erachten ein gemeinsames Vorkommen von Thrombangitis obliterans und Polycythaemia vera eher als zufällig. *Miller* ist der Ansicht, dass sowohl die Arteriosclerosis obliterans als auch endarteriitische Gefässveränderungen als Komplikationen der Polyzythaemie aufzufassen seien. *Weber* beschreibt einen 43jährigen Mann jüdischer Rasse, der an Polycythaemia vera und Thrombangitis obliterans litt. Eine pathologisch-anatomische Untersuchung dieses Falles liegt leider nicht vor. In früheren Arbeiten wird mehrfach darauf hingewiesen, dass die Polycythaemia vera die jüdische Rasse häufiger befalle *(Weber, Bauer; Reznikoff, Foot* und *Bethea,* evtl. *Lucas).* Die gleiche Disposition soll auch für die Endangitis obliterans bestehen *(Reznikoff, Foot* und *Bethea).* Ein gemeinsames Vorkommen der beiden Krankheiten scheint daher nicht auffallend. Heute wird sowohl für Polycythaemia vera als auch für Endangitis obliterans eine rassische oder geographische Prädilektion abgelehnt *(Brown* und *Giffin; Allen, Barker* und *Hines; Lawrence; Harrop).*

Zu den Kardinalsymptomen der Polycythaemia vera gehören zentralnervöse Erscheinungen *(Bredemann).* Schon in den ersten Beschreibungen wird darauf hingewiesen *(Cabot 1899).* Subjektive Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel u. v. a. treten sehr häufig auf *(Brockbank, Erbslöh). Tinney, Hall* und *Griffin* fanden sie unter 163 Fällen 127mal, das sind 78 %. Sie werden mit der Plethora in Verbindung gebracht. 55 Patienten jener Untersuchungsreihe, das sind 34 %, suchten die Klinik wegen ihrer neurologischen Störungen auf. Objektiv erfassbare neurologische Ausfälle finden sich in 20 % *(Erbslöh). Drew* und *Grant* fanden sie unter 62 Fällen 13mal. Diese neurologischen Ausfälle kennzeichnen sich durch ihre Progressivität, Multiplizität und Rezidivneigung *(Alajouanine, Boudin, André* und *Goudal).* Es werden Hemiplegien, extrapyramidale Syndrome, Epilepsien beobachtet. *Osler* stellte schon 1908

die Häufigkeit tödlicher zerebraler Haemorrhagien fest. Es gibt kaum ein zerebrales Herd- oder Allgemeinsymptom, das bei der Polycythaemia vera nicht beschrieben worden wäre. Solange kein Blutbild vorliegt, sind die Erscheinungen nach *Bredemann* in erster Linie verdächtig auf eine banale Arteriosklerose der Hirngefässe oder auf Gefässveränderungen bei Hypertonie, ebenso auf die zerebrale Form der Endangitis obliterans, luische Affektionen des Nervensystems oder auf Multiple Sklerose. Es muss wohl in jedem einzelnen Fall abgewogen werden, wieweit die Beschaffenheit der Gefässe, ihr Inhalt und auch die Herz- und Kreislaufsituation für die zentralnervösen Komplikationen ausschlaggebend sind.

Es sind nur vereinzelte pathologisch-anatomische Befunde mit Berücksichtigung des Gefässsystems bei Polycythaemia vera veröffentlicht worden. Darunter finden sich die Arbeiten von *Erbslöh*. Ihm fiel auf, dass das Gehirn hemiplegischer Polycythaemia vera-Patienten oft nicht die erwartete massive Erweichung, sondern multiple kleine Einschmelzungsherde aufwies. Histopathologisch fand er corticale Rarefizierungen mit Gliazellschwund um meist erheblich erweiterte Gefässe herum. Die Gefässdilatation führte manchmal bis zu Aneurysmabildungen. *Erbslöh, Heilmeyer* und *Begemann* betrachten solche Gefässe als brüchig und blutungsgefährlich. In einer Beobachtung fand *Erbslöh* eine erhebliche Intimaproliferation einzelner Meningealgefässe neben deutlicher Wandfibrose mittlerer und kleinerer intrazerebraler Gefässe.

Auch *Courville* beobachtete bei einem 60jährigen Mann eine Erweiterung der corticalen Arterien und Kapillaren mit starker Schlängelung der sehr weiten, stellenweise ausgesackten Venolen bei einem geringen Status spongiosus der Rinde.

Winther veröffentlichte den Sektionsbefund eines 49jährigen Mannes: Er fand zerstreut über die ganze Hirnschnittfläche, weniger ausgeprägt im Zerebellum, stecknadelkopf- bis walnussgrosse vorwiegend subcorticale Erweichungsherde. Die Kapillaren verliefen geschlängelt, mit grossen Schwankungen in ihrer Lumenweite bis zu Aneurysmabildungen. An einigen Stellen fanden sich Thrombosierungen, in anderen Bezirken Diapedesen. Es waren herdförmige Ganglienzelldegenerationen sichtbar. In der Adventitia einiger kleiner Gefässe sowohl im Gebiet der Erweichungsherde wie in unveränderten Abschnitten fiel eine vorwiegend lymphozytäre hämatogene Infiltration auf, welche nicht oder kaum über die Adventitia hinausging. Eine Arteriosklerose oder Gefässhyalinose war nicht nachweisbar.

Bredemann fand bei einem 46jährigen Mann, welcher unter bulbären Erscheinungen starb, eine Thrombose der A. basilaris neben verschiedenen Erweichungsherden der Gross- und Kleinhirnhemisphären und einen Status cribrosus. Die Meningealvenen waren stark erweitert, stellenweise in einem solchen Ausmass, dass fast der Eindruck eines Haemangioms entstand. Ihre Wandung zeigte regressive Veränderungen, die Wandungen der Meningealarterien eine Aufsplitterung der Elastica interna und eine starke hyalinotisch-fibrotische Intimaverdickung, manchmal bis zur völligen Lumenobliteration, zum Teil mit Auflagerung lockerer Wandthromben. Die Meningen enthielten Blutpigment. Die eine Arteria vertebralis und die Arteria basilaris waren stark arteriosklerotisch verändert; die grösseren Äste zeigten den ganzen Wandumfang einnehmende Intimapolster. Eine ausgedehnte und intensive Wanderkrankung fiel auch an den die Stammganglien versorgenden Ästen bis in die feinsten Verzweigungen auf, mit Aufsplitterung der Elastica interna und Intimaverdickung. Die Intimaverdickung war zum Teil durch thrombotische Auflagerungen bedingt. Hyalinotische Wandverdickungen kamen auch hier an einzelnen Gefässen vor. Daneben waren Knäuelbildungen der Gefässe sichtbar. Sowohl in der Rinde wie im Marklager wurde eine starke Adventitiafibrose von Arterien und Venen beobachtet. Auch die Kapillaren liessen vielfach eine Verdickung der faserigen Wandanteile erkennen. In der vorderen Spinalarterie fanden sich Intimapolster und in den intraspinalen Gefässen eine ausgesprochene Adventitiafibrose.

Apitz fand in einem Fall von Carotisthrombose eine geringfügige fibrös-elastische Hyperplasie der Intima der A. carotis interna.

Nicht nur an den Gehirngefässen kommen derartige Veränderungen vor:

Reznikoff, Foot und *Bethea* machten eingehende Knochenmark-Gefässstudien bei sieben Polyzythaemie-Kranken. Sie fanden in allen Fällen deutliche Kapillarwandverdickungen, in sechs Fällen subintimale und adventitielle Fibrose der arteriellen Kapillaren, Arteriolen und Arterien. Teilweise reichte die Fibrose bis in die Media hinein. Unter 62 Kontrollschnitten fand sich kein Analogon. Als einzige Veränderung wiesen drei von fünf Agranulozytosefällen eine leichte Kapillarwandverdickung rein oedematöser Natur auf.

Boyd hat die Gefässe in einem Fall mit Coronarthrombose histologisch untersucht. Er fand in der A. coronaria sin. einen kanalisierten Thrombus, proximal davon ein frisches Gerinnsel. Die Gefässwand die-

ses proximalen Teiles zeigte eine gleichmässige fibröse Verdickung der Intima ohne Anzeichen atheromatöser Degeneration. Auch die Aorta war frei von Atheromen.

Schnetz beobachtete in einem Fall mit haemorrhagischem Lungeninfarkt einen entzündlich-destruktiven Prozess der A. pulmonalis mit wandständiger Thrombose. Die Intima kleiner Äste war degenerativ verändert, der Stamm der A. pulmonalis zeigte eine starke fibröse Verdickung der Media, stellenweise eine Unterbrechung der elastischen Fasern bis zu massiven Mediadefekten. In diesen Bezirken war die Adventitia stark bindegewebig verdickt und um die Vasa vasorum herum strekkenweise rundzellig infiltriert. Seine Diagnose lautete auf Thrombarteriitis pulmonalis.

Viele Autoren gehen auf die Gefässausweitungen bei der Polycythaemia vera ein. Sie sehen darin einen Ausgleichsmechanismus auf die Hypervolämie und betonen, dass gerade wegen dieser Regulation von seiten der Gefässe bei Polycythaemia vera keine Blutdruckerhöhungen auftreten *(Heilmeyer* und *Begemann; Gadermann; Kunz, Altschule, Volk* und *Henstell; Stewart, Wheeler* und *Crane).* Es sind zahlreiche Fälle mit typischem Krankheitsverlauf und neurologischen Ausfällen publiziert worden, in denen keine Hypertonie vorlag. *Heilmeyer* erwähnt, dass die Blutdruckwerte bei Polycythaemia vera sogar unter der Norm liegen können, und schreibt dies der starken Gefässdilation zu.

Kunz fand eine mässige Hypertonie in 15 % der Fälle, *Lawrence* in 50 %, bei einem Durchschnittsalter der Patienten von 53 Jahren *(Garrett). Heilmeyer* hat 18 Fälle im Alter von 30 bis 66 Jahren untersucht. Bei 15 ergaben die Blutdruckmessungen Werte von 96/60 bis 145/90 mm Hg. Nur 3 lagen höher, nämlich 150/70 (57jährig), 165/80 (32jährig) und 195/30 mm Hg (49jährig). *Brown* und *Giffin* haben in einer Untersuchungsreihe von 14 Patienten im Alter von 37 bis 63 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 57 Jahren einen mittleren Druck von 138/90 mm Hg errechnet.

Die eigenen Beobachtungen waren durch eine Hypertonie kompliziert. Die hyalinotischen Gefässerkrankungen sind mit der Hypertonie in Verbindung zu bringen. Die Gefässausweitungen, Schlängelungen und die Gefässwandaufsplitterungen sind als blutdruckunabhängig zu bezeichnen.

Zusammenfassung

Es werden die histopathologischen Veränderungen der Gehirngefässe beschrieben bei zwei Beobachtungen von Polycythaemia vera. An den Gefässen des Gehirns kommen verschiedene Reaktionen und Umwandlungen vor, welche wohl mit der abnormen Blutzusammensetzung in Verbindung zu bringen sind. Neben Hyalinosen kommt es zu zirkumskripten starken Gefässausweitungen, zu Wandumwandlungen mit starker plasmatischer Durchtränkung und Dissezierung. Als Folge dieser Gefässerkrankung sind multiple feine, vorwiegend unvollständige Enzephalomalazien entstanden.

LITERATURVERZEICHNIS

Alajouanine, Boudin, André und *Goudal:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 16—17. 538—549, 1952.
Albrechta: Klin. Wschr. 327, 1929.
Allen, E., Barker, N. W., Hines E. A. with associates in the Mayo Clinic, „Peripheral Vascular Diseases" W. B. Saunders Co., Philad. 1946.
Altschule, M. D., Volk, M. C., Henstell, H.: Amer. J. Med. Sci. 200, 478—483, 1940.
Apitz, K.: Virchows Arch. path. Anat. 313, 28, 1947.
Ascher, J.: Klin. Monatsbl. Augenh., 53 : 388—391, 1914.
Aschoff, L.: Med. Klin. I, 365—366, 1935.
Bauer, J.: Allg. Poliklinik Wien: zit. *Reznikoff, P., Foot, N. C.* und *Bethea, J. M.:* Amer. J. Med. Sci. 189, 753—759, 1935 (Mitteilung).
Becker, E. L.: Amer. J. Physiol. 197, 981—983, 1959.
Behr, C.: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 672, 1911.
Bjørkman, S. E.: Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 8, 304, 1956.
Birge, H. L.: Amer. J. Ophth. 39, 362—369, 1955.
Boyd, W.: Am. J. Med. Sci. 187, 589, 1934.
Bredemann, W.: Ärztl. Wochenschrift 14, 285—288, 1959.
— Archiv f. Psychiat. Nervenkr. 199, 280—290, 1959.
Brednow, W.: Röntgenprax. 5, 732—735, 1933.
Brockbank, Th. W.: Amer. J. Med. Sci. 178, 209, 1929.
Brown, G. E. and *Giffin, H. Z.:* Am. J. Med. Sci. 171, 157, 1926.
— Arch. Int. Med. 46, 705, 1930.
Büchner, F.: Allgemeine Pathologie, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin, 2. Auflage, 171, 1956.
Bumke, O. und *Foerster, O.:* Handbuch der Neurologie, Bd. XIII, Springer, Berlin 1936.
Cabot, R. C.: Boston Med. J. 141, 574, 1899.
Capo, R.: Giorn. Clin. med. 12, 634—655, 1931.
Christian, H. A.: Am. J. Med. Sci. 154, 547, 1917.
Courville, C. B.: Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 23, Sept. 1958.
De Secondi, R.: Riforma med. 441—447, 1940.
Dietl, K. und *Fritz, A.:* Med. Klin. 17, 749, 1921.
Drew, J. H. und *Grant, F. C.:* Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 54, 25, 1945.
Elschnig, A. und *Nonnenbruch, W.:* Klin. Mbl. Augenheilk. 88, 433, 1932.
Erbslöh, F.: Hdb. d. spez. pathol. Anat. u. Hist. Bd. 13, II. T. 1481, 1958.
Gadermann, E.: Klinische Wochenschrift, 884—888, 1952.
Gaisböck, F.: Erg. inn. Med. Kinderheilk. 21, 204, 1922.
Garrett, M.: Irish J. Med. Sci. 413, 224—236, 1960.
Goll, K. H.: Folia Haematologica Leipzig, 77. Bd., Heft 1, 1960.
Gruber, B.: Zentralblatt f. allg. Pathologie 33, 205, 1922.
Harrop, G. A., Jr.: Medicine 7, 302, 1928.
Heilmeyer, L. und *Begemann, H.:* Handbuch d. inn. Medizin, 2. Bd., 4. Auflage, 1951.
Horton, B. T. and *Brown, G. E.:* M. Clin. North America 12, 1617, 1929.
Howell: Brain 51, 118, 1928.
Jacobi, A.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 41 : 555, 1929.
Jacobi, H. G.: J. Amer. Med. Assoc. 96, 1138, 1931.

Kearns, T. P.: Med. Clin. N. Amer. 40, 1209–1216, 1956.
Kety, S. S.: Anesthesiology 10, 610, 1949.
Kunz, G.: Deutsch Gesundh. 14, 1702–1706, 1959.
Lafon, R., Temple, J.-P., et *Minvielle:* Rev. neurol. 92, 376, 1955.
Lawrence, J. H.: Monographie: Polycythaemia, Grune & Stratton, New York 1955.
Lawrence, J. H., Berlin, N. I., Huff, R. L.: Medicine (Baltimore) 32, 323–388, 1953.
Ledoux, M. E.: Bull. Soc. Méd. (Paris) 40, 18, 748, 1924.
Lhermitte, J., et *Peyre, E.:* Rev. neurol. 1, 286–290, 1930.
Locascio, R. e *Postiglione, F.:* Haematologica (Pavia) 33, 289–303, 1949.
Lucas, W. S.: Arch. intern. Med. 10, 597, 1912.
Miller, H. R.: Am. J. Med. Sci. 198, 323–329, 1939.
Millikan, C. H., Siekert, R. G., Whisnant, J. P.: Neurology 10, 188–196, 1960.
Naville, F., et *Brütsch, P.:* Schweiz. Arch. Neurol. 4, 88, 1918–1919.
Nelson, D., and *Fazekas, J. F.:* Arch. int. Med. 98, 328–331, 1956.
Nicolai, M.: Zbl. Path. 59, 81–85, 1933.
Nizet, A., Cuypers, Y.: Rev. Méd. Liège 15, 433–436, 1960.
Norman, I. L., Allen, E. V.: Amer. Heart J. 13, 257–274, 1937.
Olesen, K. H., Poulsen, L.: Acta med. scand. (Stockholm) 139, 415–420, 1951.
Oppenheimer, B. S.: Tr. A. Am. Physicians 44, 338, 1929.
Osler, W.: Lancet 1, 143, 1908.
Owen, T.: Bull. John Hopkins Hosp. 35, 258, 1924.
Patrassi, G., Jona, E.: Riv. clin. med. 37, 166–191, 1936.
Ramond, L., Bareillier et *Pognan:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III, 56, 557–561, 1940.
Reznikoff, P., Foot, N. C., Bethea, J. M.: Amer. J. med. Sci. 189, 753–759, 1935.
Richter, K.: Fortschr. Röntgenstr. 90, 179–184, 1959.
Roch, M., Epstein, A.: Rev. méd. de la Suisse 49, 707, 1929.
Schneider, P.: Münchn. med. Wschr. 65, 689, 1918.
Schnetz, H.: Fol. Haemat. (Lpzg.) 57, 110–121, 1937.
Schoen, Rud.: Med. Welt 1450–1454, 1937.
Singer, K.: Deutsches Archiv f. klin. Med. 175, 355, 1933.
Sloan, L. H.: Arch. Neurol. u. Psychiat. 30, 154, 1933.
Stewart, H., Wheeler, Ch. H., Crane, N. F.: Amer. Heart J. 21, 511–521, 1941.
Tinney, W. S., Hall, B. E., Griffin, H. Z.: Proc. Mayo-Clinic 18, 300, 1943.
Uhthoff: Heidelberger Kongress u. Klin. Mbl. f. Augenh., 1906, zit. *Ascher, J.:* Klin. Mbl. Augenh. 53, 388–391, 1914.
Walsh, F. B.: Clinical Neuro-Ophthalmology, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 2nd Ed., 914, 1957.
Weber, F. P.: Polycythemia, Paul B. Hoeber Inc. 1922.
— Erythrosis and Erythremia (Vaquez-Osler Disease), H. K. Lewis & Co., Ltd., London 1921.
Wendt, L.: Arch. Kreislaufforschung 15, 132–172, 1949.
Whitelaw, M., and *Thomas, G. C.:* Canad. Med. Assoc. J. 72, 128–131, 1955.
Winther, K.: Encéphale 19, 8, 493, 1924.
Wirth, L.: Military Medicine 125, 544, 1960.
Wollheim, E. und *Zissler, J.:* Handbuch d. Inn. Medizin, 4. Aufl., 6. T., 9. Bd., 1960.